

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

937

ANNEE 1963.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Francis, Marie, Marc MAUGEY
né le 15 juillet 1931 à Nancy (M. & M)
Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

Président : Mr JULIEN-MARIE, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1963.

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Francis, Marie, Marc MAUGEY

né le 15 juillet 1931 à Nancy (M. & M)

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

Président : Mr JULIEN-MARIE, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabroi (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (G.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucieux MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque GARCIN (R.)
	Foch (Suresnes) LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BENARD (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	LELONG (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MARIE (J.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	NICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique	LEMAIRE (A.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	GAULTIER (M.)
Sémiologie médicale	PADOVANI (P.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	DOMART (A.)
Clinique urologique (Necker)	POILLEUX (F.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{	BOUR (M.)
		LHERMITTE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	GILLOT (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	pr. s. ch.
	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.)
	pr. s. ch.
	ABELANET (R.)
	CHOMETTE (G.)
	DOUYGOU (Ch.), m. conf.
	NEZELOFF (Ch.)
Anesthésiologie	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
	KERN (E.)
	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
	pr. s. ch.
	CHRISTOL (D.)
	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	TOURNIER (P.)
	BAULIEU Et. m. conf.
	BOURILLON (R.)
	CARTIER (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
	GONNARD (P.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	KRUH (J.)
	JEROME (H.)
Carcinologie	PLAS (F.)
	BOIRON (M.)
	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	SELIGMANN (M.)
	GIVATTE (J.)
	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
	BESSIS (M.)
	BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie	DAUSSET (J.)
	DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch.
	MARois (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)
	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch.
	BLANCHER (G.)
	CORRE-HURST (M ^{me} L.)
	SAPIN-JALOUSTRE (H.)
	BASTIN (R.) Pr. s. ch.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
	HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAMARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	LEVY (J.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	SENEZE (J.)
	SUREAU (C.)
Obstétrique	THOYER-ROZAT (J.)
	BRÉGEAT (P.)
	DUBOIS (A.)
Ophtalmologie	SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.)
	MEARY (R.)
	POSTEL (M.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
	PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER (M.)
Pathologie exotique	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
Pathologie expérimentale	THOMERET (G.)
	SCHNEIDER (J.)
	BENHAMOU (J.-P.)
	BERTHAUX (P.)
	BOIVIN (P.)
	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
Pathologie médicale	RICHET (G.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUVIER (J.)
	BOUYRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CATINAT (J.)
	CHRÉTIEN (J.)
	GOSLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	ÉTIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
Pédiatrie-Puériculture	FRITEL (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MAGREZ (G.)
	MOREAU (L.)
	NICK (J.)
	ROYER (P.)
	TOURNEUR (R.)
	WOLFROMM (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	MANDE (R.)
	NOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

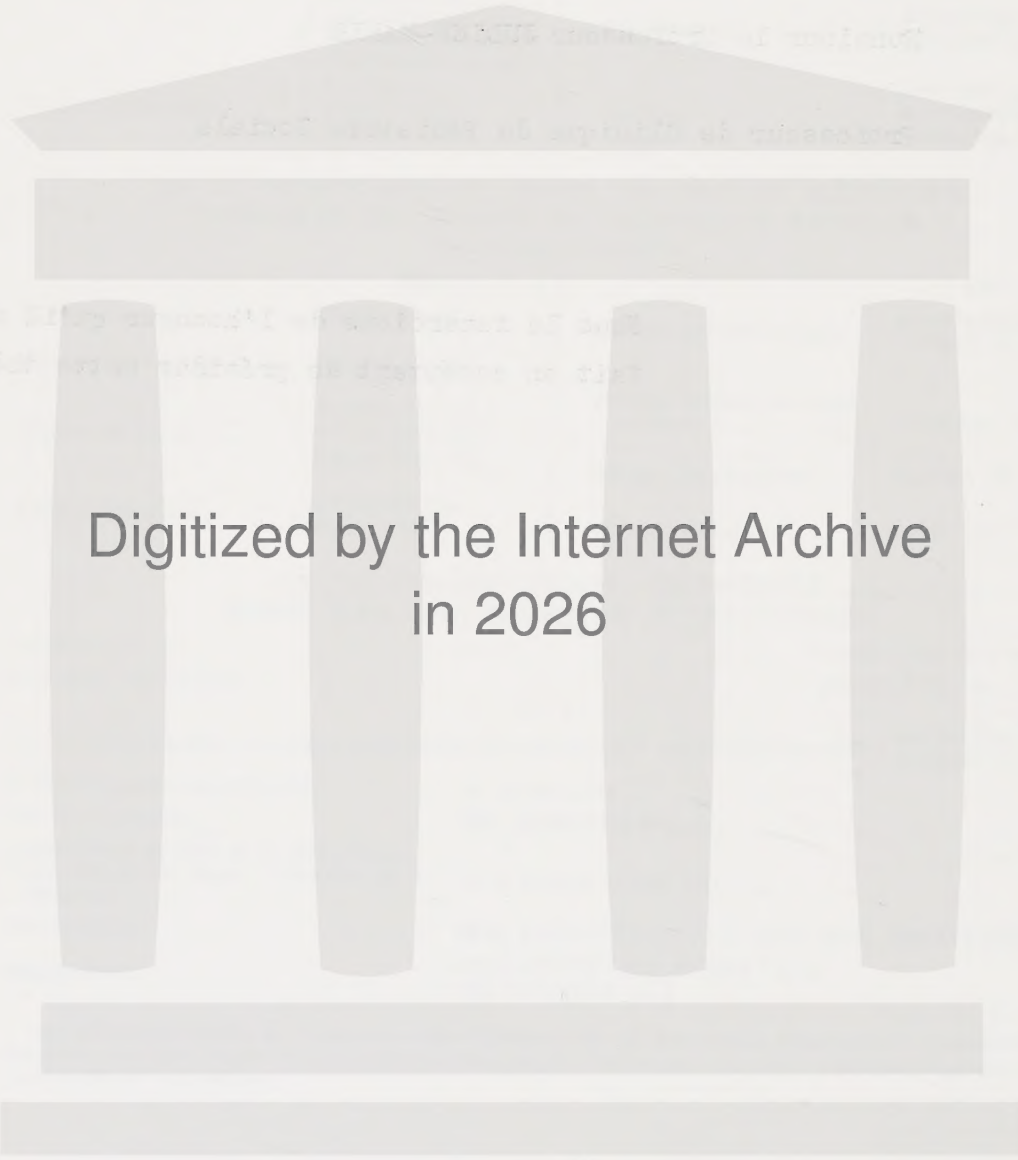
Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Clinique de Pédiatrie Sociale

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous
fait en acceptant de présider cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152013_0026

A Monsieur le Professeur Agrégé HENNEQUET

Qui nous a inspiré ce travail et nous a
éclairé de ses conseils.

Avec l'expression de toute notre gratitude.

A mes Maîtres d'Externat :

- Monsieur le Docteur SEILLE
- Monsieur le Professeur Agrégé CACHERA (In memoriam)
- Monsieur le Docteur MOUSSOIR
- Monsieur le Docteur PERON
- Monsieur le Docteur VIGANLOU

A mes Maîtres d'Internat :

- Monsieur le Docteur OMBREDANE
- Monsieur le Docteur VIGNALOU
- Monsieur le Professeur Agrégé DEROT
- Monsieur le Docteur KAPLAN
- Monsieur le Docteur J. NOUAILLES
- Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE
- Monsieur le Professeur MOZZICONACCI
- Monsieur le Professeur BASTIN

A qui nous devons le meilleur de notre
formation médicale.

L'INTOLERANCE AU SACCHAROSE

Les observations d'intolérance au saccharose et plus largement aux dissacharides se multiplient ces dernières années au fur et à mesure que se répand la connaissance de leur symptomatologie clinique et biologique.

Après les descriptions premières en 1958 d'intolérance au lactose dûes à HOLZEL, JEUNE et DURAND, est découverte en 1960 l'intolérance au saccharose par WEIJERS et VAN DE KAMER. Successivement PRADER et AURICCHIO, NORDIO, en France DELAITRE, LAMY et FREZAL, BACH, GRENET et LESTRADET, CHAPTAL et JEAN, FONTAN et, récemment, KAPLAN, J. WEIL et J.C. GORCUBEN rapportent d'autres observations et précisent la physiopathologie des troubles diarrhéiques observés.

Ainsi est née la notion de diarrhée par trouble de l'hydrolyse des dissacharides, qu'il faut maintenant distinguer des diarrhées par trouble de l'absorption de sucres à transfert intestinal actif rapportées par LAPLANE et C. POLONOVSKI, dont la symptomatologie est cependant voisine.

Nous étudierons successivement :

- I - Notre observation sur les plans clinique et biochimique.
- II - La silhouette clinique et biologique de la maladie d'après les observations de la littérature.
- III - Les problèmes physiopathologiques posés par cette maladie, et, en particulier, celui de l'intolérance associée au maltose et à l'isomaltose.
- IV - Le diagnostic différentiel.
- V - Le pronostic et le traitement.

OBSERVATION CLINIQUE

Isabelle G. née à terme après une grossesse et un accouchement normaux, avec un poids de naissance de 3,570 kg a vu ses premiers jours marqués par deux anomalies :

- Une cyanose

généralisée, d'abord préoccupante mais transitoire, qui sera considérée finalement comme étant due à une polyglobulie néo-natale physiologique (maximum 7 millions de G.R.) après élimination :

- d'une cardiopathie congénitale
- d'un traumatisme obstétrical
- d'une méthémoglobinémie congénitale.

Elle disparaîtra en un mois.

- Surtout une diarrhée :

- Apparue au 3ème jour de la vie avec le début de l'alimentation lactée contenant du saccharose (Materna puis Babeurre).
- Souvent très préoccupante et nécessitant à plusieurs reprises dans le service une réhydratation parentérale.
- Surtout persistant de façon pratiquement constante si l'on comprend les longues périodes de selles molles et trop nombreuses durant les 7 premiers mois de la vie.

Au cours de l'hospitalisation, diverses étiologies seront successivement envisagées puis éliminées.

I - Etiologie infectieuse et parasitaire.

- une infection à colibacille pathogène O 127 B8 explique durant les 15 premiers jours la diarrhée et a pu ainsi donner le change.

- Mais il n'existait :

- ni infection ORL
- ni infection urinaire
- ni parasitose intestinale.

- II - La constatation d'une stéatorrhée au long cours fera envisager les étiologies habituelles d'un tel trouble. Cette stéatorrhée fut suspectée sur la présence en abondance de graisses neutres et acides gras à de nombreux examens microscopiques de selles.
- Le trouble d'absorption des graisses prouvé par les épreuves au lipiodol et savons iodés montrant des éliminations iodées urinaires nulles ou insignifiantes à de nombreux examens.

La mucoviscidose

peut être éliminée

- sur l'absence de symptômes pulmonaires tant cliniques que radiologiques
- une digestion trypsique partielle ou totale de la gélatine par des selles diluées au 1/80ème
- surtout par une élimination chlorée à 10 mEq/l au test de la sueur.

Une maladie coeliaque

ne peut être retenue devant les arguments cliniques et biologiques suivants :

- la diarrhée est néo-natale avant l'introduction des farines.
- Il n'existe finalement pas de troubles majeurs de l'absorption intestinale car :
 - . Le dosage pondéral des graisses fécales donne des chiffres de 0,65 gr. et 1 gr/jour. Chiffres sans comparaison avec ceux que l'on obtient dans la maladie coeliaque (6 - 10 - 15 gr/jour).
 - . 2 hyperglycémies au glucose sont normales avec une flèche d'hyperglycémie supérieure à 50 mg. % au bout d'1/2 heure d'une part, d'une heure d'autre part.

Une insuffisance pancréatique exocrine,
avec déficit isolé en lipase.

Un premier tubage duodénal fait dans de bonnes conditions (liquide duodénal à PH 7,4) le laisse penser

8-1-62	LIPASE	TRYPSINE	AMYLASE
tube I	12 U/cm ³	1/128ème partielle	3000 U.Sömögy/cm ³
tube II	7 U/cm ³	1/128ème totale	3100 U Sömögy/cm ³

- L'activité lipasique normale étant de 70 - 100 U./cm³ par la technique à la bypa-pak.
- Les activités trypsiques et amylasiques sont normales.

Cependant, en raison des difficultés techniques de ces examens, 2 nouveaux dosages de l'activité lipasique par tubage duodénal sont refaits 2 mois après le premier et à 7 jours d'intervalle.

Ils révèlent une activité lipasique à 50 puis à 60 U./cm³, donc à la limite inférieure de la normale, tandis que le dosage de la même activité par la technique à l'huile d'olive est à 6 U./cm³ (la normale étant de 3 à 10 Unités).

Au total, l'insuffisance pancréatique exocrine ne peut être retenue, d'autant que l'analyse chimique des selles révèle graisses neutres, mais aussi acides gras en quantité notable.

A l'issue de ces diverses explorations, on a pu éliminer :

- une infection chronique
- un syndrome de malabsorption
- une insuffisance pancréatique exocrine.

Cette diarrhée modérée, mais préoccupante car n'ayant permis qu'une prise de poids de 1,300 Kg en 7 mois fait envisager l'hypothèse d'un

trouble congénital de l'hydrolyse des disaccharides et en particulier du saccharose.

Rétrospectivement on retient en sa faveur :

- le début néonatal des troubles du transit intestinal et sa persistance prolongée.
- l'amélioration par les régimes qui contenaient une faible dose de saccharose (soupe de carotte non sucrée, Babeurre dilué, Bananes ne contenant que peu de saccharose).
- l'aggravation, dès la reprise à dose notable du saccharose alimentaire.

3 examens confirment alors ce diagnostic :

- la chromatographie des selles qui révèle la présence de saccharose et à un moindre degré du glucose et du fructose.
- le PH des selles est très acide : 4
- le taux élevé d'acide lactique fécal à 3,30 gr/j. pour un poids de selles quotidien de 400 grammes.

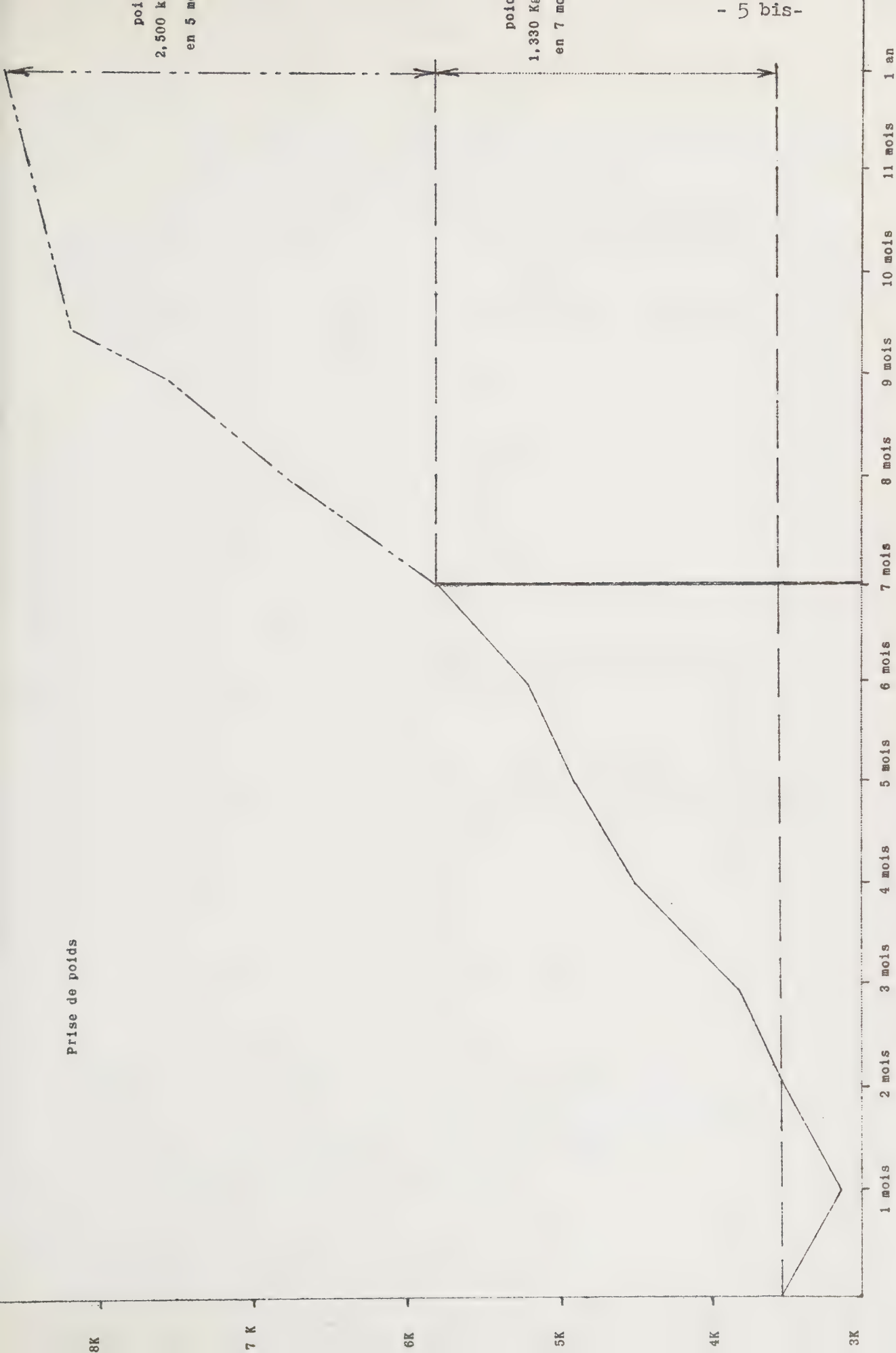
Un régime sans saccharose améliore considérablement les troubles du transit, mais l'on obtient pas cependant la guérison immédiate qui est habituelle.

- Le régime lacto farineux sans saccharose ne corrige qu'imparfaitement les troubles. Les selles sont molles et de 200 grammes environ par jour. Le fait doit être noté et sera expliqué ultérieurement.
- Seul un régime sans saccharose ni amidon normalise complètement le transit
 - le PH remonte à 7 (chiffre physiologique)
 - le poids des selles est (l'équivalent) de 80 gr./j. environ

Après un intervalle libre d'un mois :

- L'introduction de 20 puis de 40 grammes de saccharose fait réapparaître la diarrhée.
- fait essentiel : la même dose de saccharose associée à 4 puis 2 gr. d'invertose est bien supportée.
- Enfin l'addition à ce régime d'amidon n'entraîne que transitoirement une poussée diarrhéique.

Prise de poids



poi
2,500 K
en 5 m

poi
1,330 K
en 7 m

- 5 bis -

L'enfant qui n'avait pris en 7 mois que 1,300 kg, prend en 5 mois 2,500 kg et pèse à 1 an 8,500 kg.

L'enfant est remis à sa famille et, ne pouvant se procurer aisément de l'invertose, il est mis à un régime sans saccharose, comprenant :

- le matin : 250 gr. de lait + Dextrosol (glucose commercial)
- à midi : - viande hachée
 - purée ou pâtes
 - petit suisse ou Yaourth.
- à 16 heures : 250 gr. de lait + Dextrosol
- le soir : 1 bouillie de crème de riz
 - ou une panade.

- Son transit est normal
- son poids à 14 mois 8,900 kg
- son état général excellent.

Il est enfin mis à un régime élargi n'excluant seulement que le saccharose remplacé par le dextrosol.

- L'Eg est excellent
 - une selle par jour bien moulée, exception faites d'épisodes diarrhéiques transitoires lors d'infections rhinopharyngées.
- à 18 mois l'enfant pèse 12 kg.

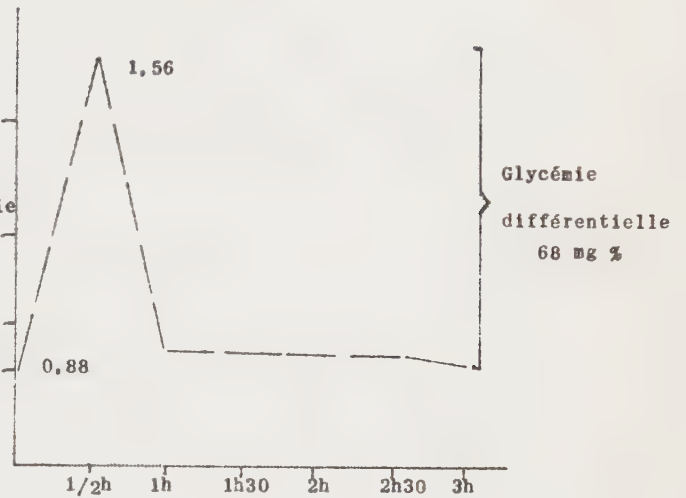
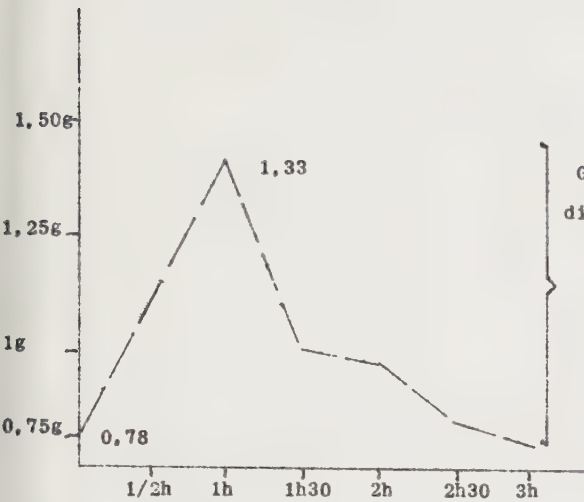
ETUDE BIOCHIMIQUE

Nous étudierons successivement :

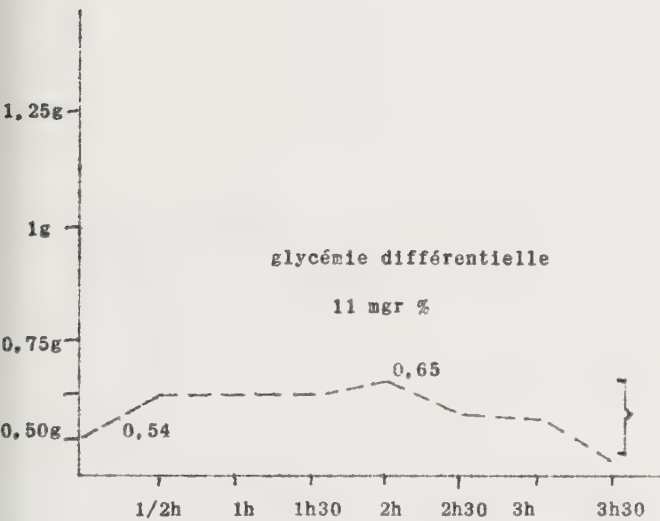
- Les épreuves affirmant le diagnostic d'intolérance.
- Les épreuves précisant s'il s'agit d'une intolérance pure au saccharose, sans intolérance au maltose, isomaltose.
- Les épreuves d'absorption intestinale.

Hyperglycémies comparées
au glucose et au saccharose

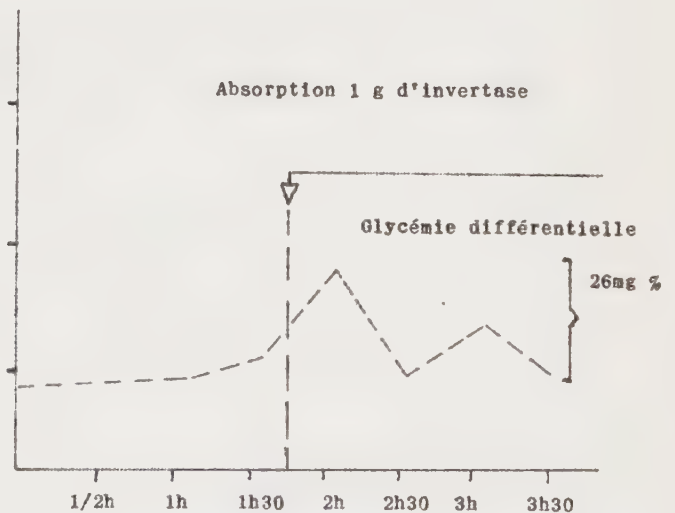
I Au glucose (glucose absorbé 14 et 12 grammes)



II Au saccharose (saccharose absorbé + 2,50 g/kg et 3,5 g/kg)



1 mois après régime sans saccharose
2,50 gr/kg



1 mois 1/2 après régime sans saccharose
3,50 gr/kg

Epreuves affirmant le trouble d'hydrolyse du saccharose.

- En premier lieu le trouble biologique caractérisant la maladie et présente au début :
 - PH acide à 4
 - Taux d'acide lactique élevé 3,30 gr/j.
 - Présence de saccharose, glucose et fructose dans les selles, s'efface, et l'on obtient par le régime sans saccharose :
 - un PH oscillant entre 7 et 8
 - un taux d'acide lactique de 0,10 - 0,20 gr./j.
 - l'absence de sucres.
- Dans un second temps après un mois de régime
 - Les hyperglycémies au saccharose révèlent une courbe plate avec une flèche de 11 milligrammes % et 26 mgr %.
 - Les hyperglycémies au glucose avec une flèche de 55 mgr % et 68 mgr % permettent une comparaison éloquente de l'absorption de l'un et l'autre sucre.
 - Mais l'étude des selles est plus éloquente lors des charges en saccharose
 - Rechute nette dès la réintroduction du saccharose.
 - Normalisation si l'on associe l'invertose à raison de 2 - 4 grammes/jour.

Epreuves précisant l'intolérance pure au saccharose.

- La réintroduction dans le régime de l'amidon de riz et de pomme de terre après un mois 1/2 de sevrage en saccharose est parfaitement supportée cliniquement et sur le plan biologique (PH et acide lactiques inchangés).
- Ceci contraste avec le fait que le régime lacto farineux prescrit au début du sevrage en saccharose n'avait qu'incomplètement amélioré l'état de l'enfant.

A la lumière des observations de la littérature il semble que l'accélération du transit et les modifications de la muqueuse avec diminution de la surface absorption soient capables d'entraver

l'absorption d'autres sucres tels l'amidon, le maltose et l'isomaltose. Ceux-ci subissent alors l'attaque bactérienne, se transforment en acides organiques et jouent en outre, par la pression osmotiques qu'ils exercent, un rôle direct dans le déterminisme de la diarrhée.

En faveur de cette hypothèse, divers auteurs ont noté au début du sevrage en saccharose

- une absorption basse du Xylose
- une persistance de la diarrhée si l'on ajoute au lait sans saccharose 10 % de glucose au lieu de 5 % (Lamy - Fréjal - J.Rey).

Les troubles d'absorption intestinale

Étaient très réduites chez notre malade.

- Les flèches d'hyperglycémie au glucose étaient normales.
- Seules les graisses étaient plus difficilement absorbées.

Les tests d'iodurée provoquée montrant une élimination nulle de l'iode urinaire, mais se normalisant dès l'arrêt du saccharose. Nous avons vu par ailleurs que l'excrétion des graisses fécales ne dépassait pas le gramme/jour.

Enfin l'introduction récente de 2 gr/kg soit 24 gr. de paladinose n'a entraîné aucune modification du transit, ni des constantes biochimiques des selles (PH - Acide lactique) pouvant ainsi le caractère pur de l'intolérance au saccharose, que laissait du reste prévoir l'étude clinique.

SILHOUETTES CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE DES

INTOLERANCES AU SACCHAROSE

ETUDE CLINIQUE

- Le début est évocateur, lorsqu'il est précoce, néonatal, dès l'introduction du saccharose dans l'alimentation, celui-ci pouvant être apporté seulement la nuit sous forme d'eau sucrée apparemment anodine et souvent méconnue, lorsqu'il est donné à titre de complément d'une alimentation au sein.
- Il est parfois plus tardif à 3 mois, 6 mois même malgré un régime lacté sucré antérieur.

Les caractères essentiels de la diarrhée sont :

- leur aspect mousseux associé à du mucus
- sa durée
- l'échec des diététiques et traitements habituels (sauf la soupe de carotte non sucrée)
- la guérison radicale et quasi-immédiate par l'arrêt de l'apport en saccharose
- le contraste avec l'habituelle conservation de l'appétit, réserve faite de la possibilité d'une anorexie élective pour tout aliment contenant du saccharose.

Tels sont les faits cliniques principaux de cette diarrhée dont l'intensité variable peut déterminer, soit une simple hypotrophie, soit au contraire une déshydratation aiguë, qui a pu entraîner la mort dans les premiers jours ou semaines.

ETUDE BIOCHIMIQUE

3 éléments essentiels permettent d'orienter sinon d'affirmer le diagnostic :

- Etude du PH des selles
- Excrétion des acides organiques fécaux
- Recherche du sucre dans les selles.

I - PH des selles

D'un PH physiologique de 7 - 7,5 à l'émission, l'on descend à 5 et 4 : un simple indicateur coloré en permet la mesure.

II - Excrétion des acides organiques.

L'apport exagéré de sucres non absorbés au niveau du grêle terminal les livre à l'attaque de la flore saccharolytique. On constate alors :

une élévation de l'excrétion des acides organiques dont :

- 90 % sont représentés par
 - l'acide lactique
 - l'acide acétique

à parties égales.

- 10 % d'acides volatils et essentiellement acides formique et isobutyrique.

En pratique seul l'acide lactique est dosé :

- Selon Weijers et Collaborateurs, le taux physiologique est inférieur à 10 - 20 cgr/24 h. Il s'élève au cours de la maladie à 1 - 2 - 3 gr./24 h. Une élévation supérieure à 1 gramme est quasi-pathognomonique de l'intolérance (d'après cet auteur).
- Selon Colin et Polonovski : leur norme serait de 0,25 - 0,30 gr/j. en régime libre.
- D'autres auteurs enfin, voulant éviter l'erreur de dosage due aux pertes inévitables des selles les plus liquides, préfèrent exprimer les chiffres en milligramme d'acide lactique par gramme de selles fraîches.

Ces chiffres passent ainsi de 0,1 mgr./gr chez un sujet normal à 10 - 20 mgr/gr.

En fait, quelle que soit la méthode, ces variations sont significatives.

III - Découverte de sucres dans les selles.

Elle doit se faire sur des selles fraîchement émises.

- par le réactif à la glucose-oxydase qui met en évidence le glucose
- par la réaction de Sélivanoff au Résorcinol en milieu acide qui démasque les oses à fonction cétone, donc le fructose.

Elle est toujours négative chez le sujet normal.

Il faut savoir néanmoins que cette recherche peut parfois être négative chez les intolérants et, selon Weijers, la reprise d'un régime au saccharose après sa suppression les fait apparaître plus aisément.

La même remarque peut être faite pour la chromatographie des selles sur papier après défécation dans un mélange Butanol-Acide acétique, bien que la technique soit plus sensible :

- Elle révèle une tache importante de saccharose, 2 taches moindres de glucose et fructose et traduit ainsi la gêne à l'hydrolyse de ce disaccharide.

- Enfin les dosages révèlent parfois des taux de 10 - 15 grammes et plus par jour.

- Rappelons que le sujet normal n'émet aucun sucre dans ses selles.

L'étude complète des selles doit inclure, la coproculture. Celle-ci montre constamment l'énorme prédominance de la flore saccharolytique de fermentation (constituée surtout de bacilles Bifidus et Streptococcus foecalis qui sont tous gram +) sur la flore de putréfaction.

Si ce fait bactériologique semble secondaire à l'inondation de la lumière intestinale par les sucres, c'est cependant cette flore qui détermine l'apparition d'acides organique et par conséquent l'abaissement du PH.

Ces trois épreuves d'orientation n'en sont pas moins insuffisantes pour affirmer le diagnostic.

D'autres épreuves sont nécessaires, ce sont des épreuves de charge en divers sucres.

- Pour avoir toute leur valeur, elles doivent être pratiquées après une période d'un mois minimum de transit et de fonctionnement normaux de l'intestin, ce qui nécessite l'arrêt de l'apport en saccharose et souvent de l'amidon.

- De même chaque épreuve de charge pouvant entraîner une poussée de diarrhée, un intervalle de 8 jours minimum est indispensable pour se retrouver en période de péristaltisme normal.

- D'autre part, ces épreuves seront faites sur un sujet en bon équilibre nutritionnel et, en particulier, ayant une ration hydrocarbonée suffisante; une courbe d'hyperglycémie plate risque de résulter d'une avidité hépatique ou tissulaire vis à vis du glucose.

- Il faut enfin préciser la technique de dosage du sucre sanguin :

- Nelson Sömögy dosant les sucres réducteurs totaux
- à la glucose-oxydase dosant le glucose vrai.

3 épreuves seront faites successivement

- Hyperglycémie au glucose
- Hyperglycémie au saccharose
- Hyperglycémie au saccharose additionné d'invertose.

On utilise habituellement 2 grammes/kg ou 50 gr/m² de surface corporelle, quelque soit le sucre utilisé.

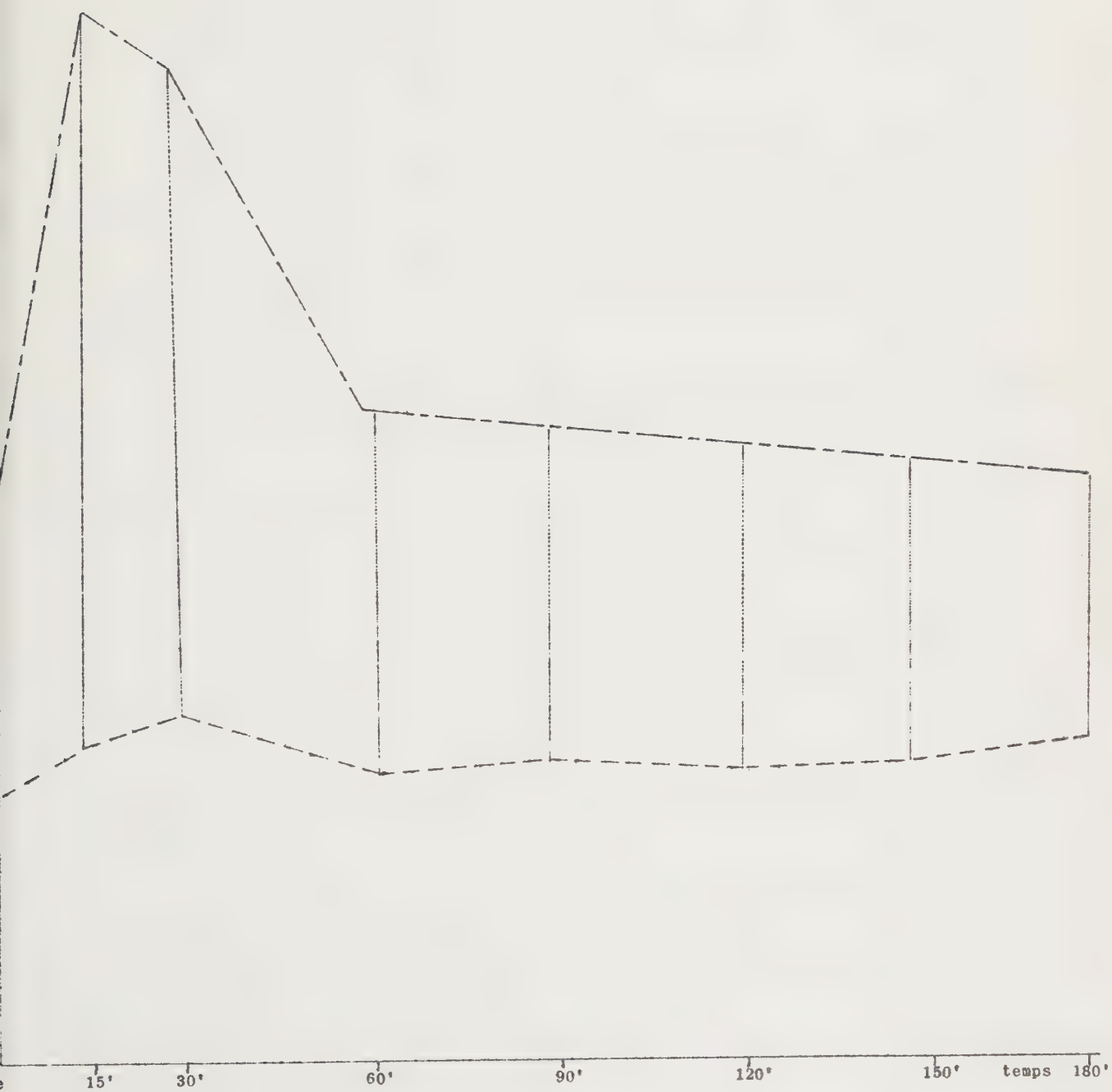
1 - Hyperglycémie au glucose d'abord, car une flèche d'hyperglycémie supérieure à 0,30 gr % éliminera une malabsorption intestinale et une malnutrition.

2 - Hyperglycémie au saccharose

La courbe est ici plate, contrastant avec la courbe d'hyperglycémie au glucose. Une réserve importante est néanmoins nécessaire. Fréjal et J.Rey pratiquant de façon systématique chez des témoins cette épreuve démontrant la grande dispersion des résultats

Hyperglycémies au saccharose (26 témoins)

Dispersion des courbes (d'après Fréjol et J. Reff)



et concluent à l'absence de spécificité absolue de la platitude de la courbe. (cf. courbe ci contre).

Celle-ci ne révélerait que la rapidité de l'absorption et non le pourcentage absorbé qui seul compte en définitive.

Il est donc nécessaire de réaliser une étude couplée des selles, qui est essentielle.

- Reprise de la diarrhée avec accélération immédiate du transit que peut exprimer le marquage des selles au carmin.
- Effondrement instantané du PH.
- Augmentation de l'acide lactique parfois précédée (selon Weijers) de celle de l'acide acétique, expliquant les écarts possibles entre l'effondrement du PH et l'augmentation modérée de l'acide lactique.
- Réapparition du saccharose, glucose et fructose en quantité souvent plus notable que lors de la prise régulière d'un régime normalement sucré.

Peut être l'effet-masse joue-t-il alors, ainsi que la diminution de la flore saccharolytique au cours du sevrage en saccharose.

3 - Hyperglycémie au saccharose + 1 à 2 gr d'invertase

- La flèche d'hyperglycémie est d'au moins 0,30 gr %.
- Surtout les selles ne sont pas modifiées.

Cette épreuve peut être remplacée par la prise d'une dose d'un gramme/kg de glucose et de fructose, qui a la même signification physiologique et donne des résultats superposables.

Ainsi est prouvé le déficit de l'hydrolyse du saccharose par manque d'invertase.

Existe-t-il un syndrome de malabsorption digestive au cours de l'intolérance au saccharose ?

Une observation de Lamy, Fréjal et J.Rey d'une part, une autre observation rapportée dans la thèse de Clément (Paris 1962) en font état.

Dans leur observation existent :

- Une stéatorrhée oscillant entre 3 et 5 gr/jour avec un coefficient d'absorption variante de 69 à 80 %.
- Une épreuve au Xylose avec élimination faible de 7 à 11 % en 10 heures.
- Une élimination d'iode urinaire très inférieure à la normale ou quasi-nulle après ingestion de lipiodol.

Enfin une biopsie intestinale est pratiquée par biopsie-aspiration en régime normal et régime sans saccharose.

L'étude histologique montre une atrophie partielle des villosités qui sont agglutinées les unes aux autres, donnant une image de muqueuse plate. Mais la largeur des villosités est normale, l'épithélium a son aspect habituel. Les cellules à bordure en brosse ont leur forme cubique, les noyaux en sont normalement colorés et disposés. La proportion des cellules mucipares n'est pas excessive et il n'existe pas d'infiltration cellulaire anormale dans le chorion.

En somme aspect anormal de la muqueuse expliquant en partie les troubles d'absorption mais très différent de celui de la maladie coeliaque.

2 mois après l'arrêt du saccharose la muqueuse a repris son aspect normal.

Mais :

- Les troubles d'absorption cèdent rapidement à l'arrêt du saccharose (en quelques jours).
- Il est à noter que dans ces 2 observations la suppression du gluten a amélioré les troubles sans les guérir complètement, ce qui suggère la possibilité d'une intolérance à cette substance se surajoutant à l'intolérance au sucre.

- En effet les autres observations de la littérature et notre observation ne montrent pas de stéatorrhée vraie (excrétion lipidique fécale de 2 - 3 grammes avec coefficient d'absorption discrètement abaissé.

L'épreuve au xylose et de l'iodurée provoquée sont seules perturbées.

Il en est de même au cours de l'intolérance au lactose et des diarrhées par trouble du transfert intestinal actif des sucres, qui pourtant déterminent une diarrhée sévère.

La normalisation rapide de l'absorption après l'arrêt du saccharose suggère que l'accélération du transit (prouvée par l'index au carmin) est la cause majeure de ces anomalies. Il s'agirait surtout d'une malabsorption "faute de temps".

Il sera intéressant néanmoins de généraliser l'étude histologique de la muqueuse intestinale pour confirmer ou infirmer ces faits.

Il se produit probablement un phénomène analogue dans les syndromes de malabsorption avec stéatorrhée survenant au cours de certaines lamblases sévères et au décours de diarrhées infectieuses.

Signalons pour terminer le chapitre biologique.

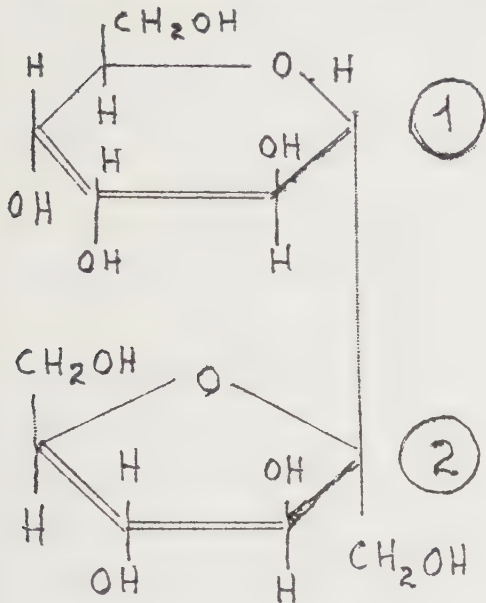
- L'inconstance et la description de la saccharosurie même en employant la chromatographie des sucres urinaires. Celle-ci n'est pas un symptôme propre à l'intolérance au sucre et peut se voir dans les diarrhées d'origine diverse.
- La saccharosurie n'entraîne aucun retentissement rénal (expérimentalement les perfusions de saccharose hypertonique déterminent des lésions tubulaires).

Ni albuminurie, ni hyperaminoacidurie, qui sont les témoins habituels de l'atteinte fonctionnelle du tubule, comme on l'observe au cours de l'intolérance au lactose, au fructose et de la galactosémie.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOLERANCE AU SACCHAROSE.

PROBLEME DE L'INTOLERANCE A L'AMIDON ET DERIVES.

La cause première de la maladie est l'absence congénitale de l'invertase intestinale, qui permet normalement l'hydrolyse du saccharose.



Ce désaccharide est un composé de glucopyranose α et de fructofuranose β unis par une liaison 1 - 2 qui entraîne la disparition du pouvoir réducteur de ce diholoside par blocage de la fonction aldéhyde réductrice du glucopyranose.

Ses deux composés après hydrolyse sont absorbés :

- Activement pour le glucose
- Passivement pour le fructose.

En l'absence d'hydrolyse du saccharose, un pourcentage faible de ce sucre traverse passivement la barrière intestinale et est éliminé dans les urines sans réabsorption tubulaire.

- La plus grande partie reste dans le tube digestif, est en faible pourcentage scindé par une B fructosidase bactérienne en glucose et fructose et sera responsable de la diarrhée.

2 mécanismes sont invoqués dans son déterminisme.

1) Diarrhée d'hypersécrétion muqueuse.

Pour Weijers l' H^+ très anormale du contenu digestif liée à la production intense d'acides organiques est capable de provoquer une hypersécrétion muqueuse intense et hyperpéristaltisme prouvé par la

progression rapide de l'index de carmin.

Il n'est pas improbable que les acides organiques à radicaux courts jouent, en outre, un rôle osmotique important.

2) Diarrhée osmotique

Pour certains auteurs, c'est le mécanisme essentiel, sinon le seul. En faveur de cette hypothèse

- Lors des épreuves de charge en saccharose pratiquées chez des sujets atteint d'intolérance au saccharose, le poids des selles est assez exactement proportionné à la dose de saccharose ingéré. Le saccharose non absorbé par la muqueuse intestinale retiendrait ou attirerait l'eau dans la lumière intestinale pour y rétablir l'isotonie.

Il est actuellement difficile de faire la part respective de l'un et l'autre mécanisme.

La suppression du saccharose dans le régime guérit radicalement la diarrhée, lorsque l'enfant est à un régime lacté pur. Dans un grand nombre d'observations, le régime lacto-farineux n'entraîne qu'une amélioration incomplète des troubles du transit, tandis que PH et excrétion d'acide lactique restent à des chiffres intermédiaires entre les chiffres normaux et les chiffres observés avec la saccharose.

Ainsi :

- L'un des trois malades de WEIJERS est intolérant à l'amidon.
- Le malade de NOIDIO supporte mal la farine de blé.
- 2 malades de PRADER ont des anomalies du transit au nutromalt (qui est un mélange de dextrine-maltose).
- Il en est de même pour le malade de BACH et pour celui de LAMY, FREZAL et J. REY.

Ceci pose donc le problème, dans le cadre de l'intolérance au saccharose, d'une intolérance associée à l'amidon ou à ses dérivés d'hydrolyses.

INTOLERANCE A L'AMIDON ET A

SES DERIVES D'HYDROLYSE

2 hypothèses peuvent expliquer cette intolérance associée :

- 1) Une malabsorption par modifications de la muqueuse et faute de temps par accélération du transit.
- 2) Un déficit enzymatique associé, que l'on peut envisager aux différents stades de l'hydrolyse de l'amidon.

I - La première hypothèse

ne peut expliquer que les phénomènes d'intolérance transitoire, dans les jours et les semaines qui suivent l'arrêt de la prise du saccharose.

Ainsi, dans notre observation, les troubles persistent en partie tant qu'un régime lacto-farineux sans saccharose est prescrit. Mais après un mois et demi de sevrage en saccharose, l'introduction réitérée de farines n'entraîne aucun trouble.

Ceci est à rapprocher de ce qu'ont observé Lamy, Frézal et J.Rey dans leur observation.

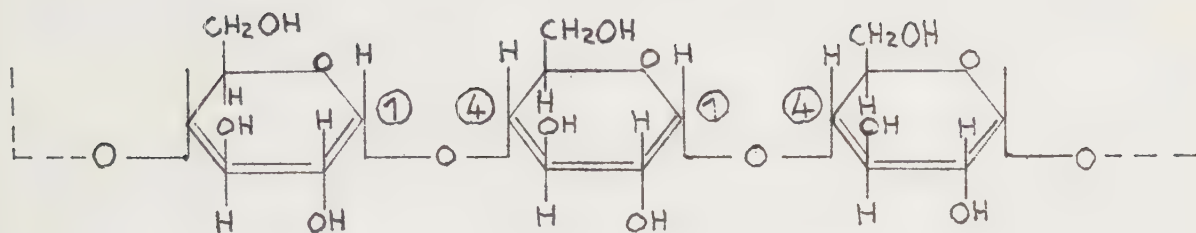
La mise à un régime d'Elédon Jaune (Babeurre non saccharosé) enrichi de 10 % de glucose n'améliore pas le transit et nécessite le sucrage à 5 % de glucose pour normaliser le transit, PH et excrétion d'acide lactique.

Ainsi le glucose, qui ne fait pourtant intervenir aucune hydrolyse dans son absorption, est mal supporté à forte concentration au début du sevrage en saccharose.

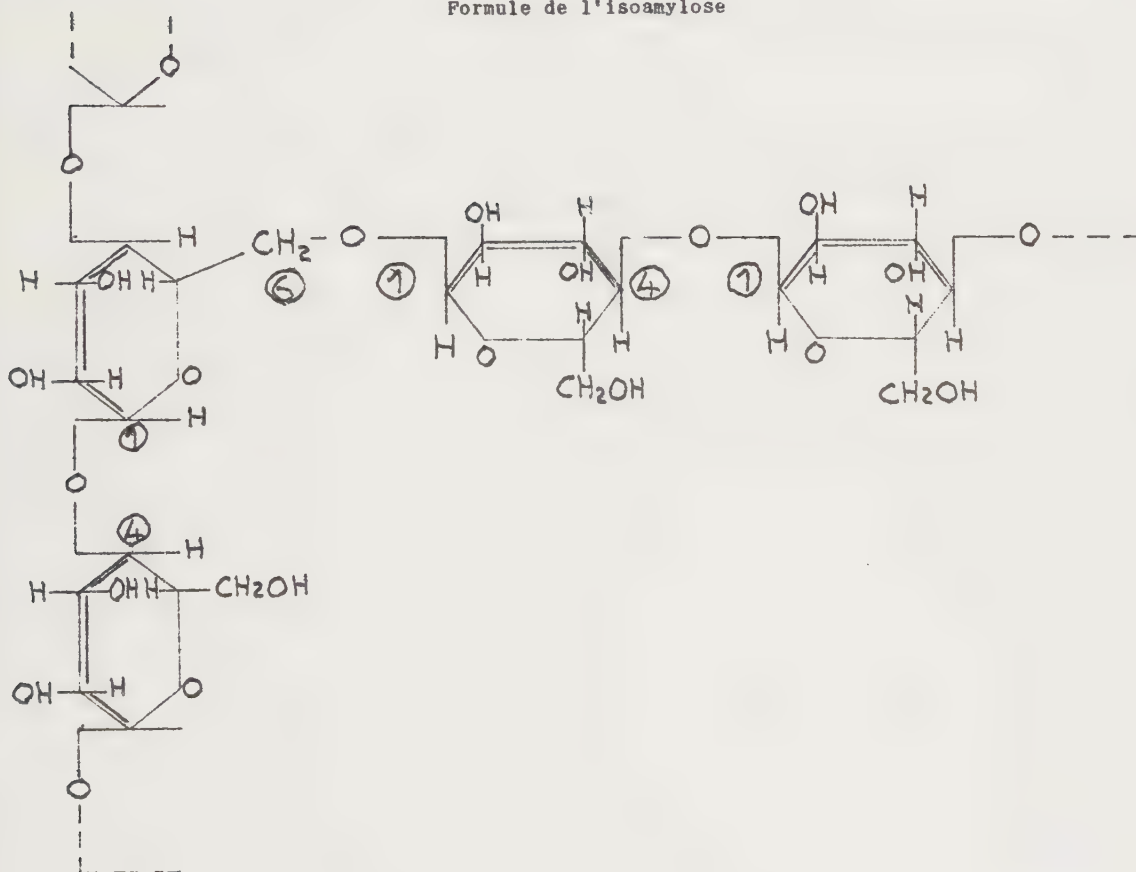
II - La deuxième hypothèse.

Déficit enzymatique associé a reçu récemment confirmation.
La compréhension de ces faits nécessite un court rappel biochimique.

Formule de l'amylose



Formule de l'isoamylose



L'amidon est formé de l'union d'un grand nombre de molécules de glucopyranose. En fait, il en existe 2 variétés

A) L'amidon linéaire ou Amylose

dont le poids moléculaire varie de 3.000 à 200.000 est formé de radicaux de glucopyranose unis en 1 - 4, pour former une structure linéaire ou plus exactement spiralee.

B) L'amidon ramifié, Isoamylose ou Amylopectine,

dont le poids moléculaire est plus élevé à peu près 1 million, comporte des chaînes linéaires sur lesquelles se branchent d'autres chaînes secondaires; à l'endroit de l'embranchement un pont 1 - 6 unit les 2 radicaux glucopyranoses, ce disaccharide étant de l'isomaltose.

L'hydrolyse par l'amylase salivaire, pancréatique et intestinale aboutit :

- vis à vis de l'amylose à former des molécules de maltose.
- vis à vis de l'isoamylose à former du maltose et des dextrines résiduelles car l'amylase ne peut attaquer les liaisons 1 - 6.

Les modalités d'hydrolyse du maltose et de l'isomaltose ont été précisées par les travaux de Dahlquist. Ceux-ci ont permis d'isoler dans les extraits de muqueuse intestinale chez le porc puis chez l'homme différents enzymes différenciés par leur inactivation à températures variées et qui sont des disaccharidases.

Le tableau ci-dessous permet de voir le disaccharide hydrolysé par un enzyme donné et le pourcentage hydrolysé par celui-ci.

Disaccharidase	Disaccharide	Activité
Isomaltase (maltase 1 a)	Isomaltose Maltose	100 % 50 %
Invertase (maltase 15)	Saccharose Maltose	100 % 25 %
Maltase II	Maltose	15 %
Maltase III	Maltose	10 %
Tréhalase	Tréhalose	100 %
Lactase	Lactose Cellobiose	100 % 100 %

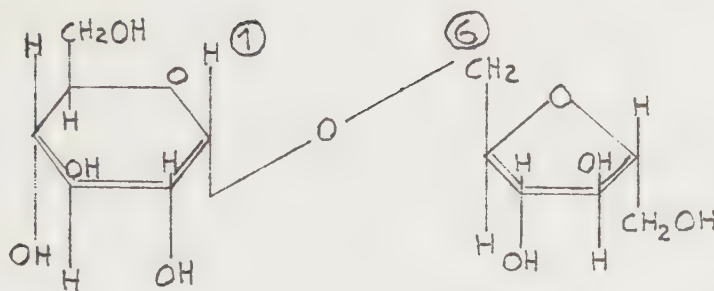
Le maltose

issu de l'hydrolyse de l'amidon est un disaccharide glucosido-4 glucose dont l'hydrolyse libère 2 molécules de glucose sous l'influence

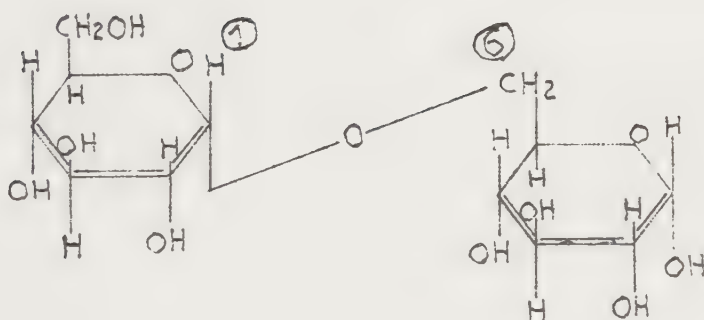
- de l'isomaltase qui libère 50 % de maltose
- de l'invertase " " 25 % "
- de la maltase II " " 15 % "
- de la maltase III " 10 % "

Formules comparées

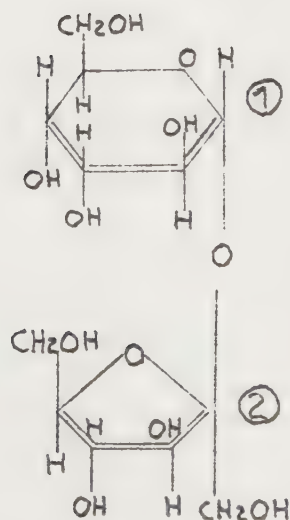
Palatinose



Isomaltose



Saccharose



L'isomaltose

contenu dans les dextrines résiduelles est un glucosido-6 glucose dont l'hydrolyse libère sous l'influence de l'isomaltase 2 glucoses. Il forme environ 5 % du poids de l'amidon ramifié.

On peut donc théoriquement envisager, se surajoutant au déficit en invertase, un déficit isolé ou associé en Amylase, Isomaltase, Maltase II et III.

C'est en effet ce qu'ont envisagé les auteurs qui ont étudié ces intolérances associées.

Par analogie à l'étude de l'intolérance au saccharose, on peut prouver l'intolérance associée

- par hyperglycémie provoquée après ingestion du sucre supposé responsable
- par l'étude du poids, du PH, de l'excrétion d'acide lactique des selles lors de la prise répétée durant 5 à 8 jours du sucre étudié, car les symptômes sont plus lents à apparaître.

L'hyperglycémie provoquée par ingestion d'amidon, dextrine-maltose est une épreuve discutable. En effet, chez des sujets sains, les flèches d'hyperglycémie sont très variables, ce qui est à rapprocher de la dispersion des courbes d'hyperglycémie au saccharose.

Aussi ces épreuves seront toujours couplées avec l'étude simultanée des selles.

Existe-t-il un déficit associé en Amylase ?

Il n'existe pas dans notre observation, car :

- L'alimentation diversifiée n'entraîne aucun trouble.
- Plusieurs tubages duodénaux ont toujours révélé une activité amylasique normale.

Le malade de Weijers ayant une intolérance à l'amidon a des flèches d'hyperglycémie plates avec ce produit, alors que ses témoins ont des flèches de l'ordre de 0,40 gr %₀ environ. L'amidon associé à la maltase permet, chez ce malade une flèche d'hyperglycémie à 0,50 gr %₀. Il élimine ainsi une insuffisance amylasique et pense à une insuffisance en maltase.

- Il est cependant le seul auteur à obtenir de telles flèches d'hyperglycémie à l'amidon. L'étude systématique de cette épreuve chez un grand nombre de sujets normaux révèle l'inconstance de la flèche à 0,40 gr %₀ et ceci en l'absence de toute modification des selles, témoin essentiel des troubles enzymatiques.

Ainsi, sauf NORDIO, tous les auteurs semblent s'accorder pour éliminer une insuffisance amylasique.

Existe-t-il un déficit associé en maltase ?

Ou plutôt existe-t-il un trouble de l'hydrolyse du maltose ?

- L'intolérance au maltose semble pouvoir être éliminée dans l'observation de Bach, une hyperglycémie avec 4 gr/kg de maltose détermine une flèche supérieure à 0,40 gr %₀ et n'entraîne pas de modifications des selles. Au contraire la dextrine maltose et plus encore la farine (10 - 15 gr/j.) entraînent des selles molles et une excrétion d'acide lactique de 300 à 1500 mg/j.
- Dans les 3 observations de Kaplan, J.Weil et J.C.Gorouben, qui comportent une intolérance associée aux farines, il existe des flèches d'hyperglycémie de 0,08 gr %₀ à 0,30 gr %₀ en maltose. Cependant ces auteurs concluent avec raison qu'il n'existe pas d'intolérance au maltose, puisqu'ils n'observent pas de modifications des selles et, en particulier, pas de maltose à la chromatographie, malgré un apport quotidien de 40 grammes durant 8 jours.

- Dans l'observation de Lamy, Fréjal et J.Rey, les 3 courbes d'hyperglycémie sont plates, les modifications des selles n'apparaissent qu'après 5 jours d'un régime quotidien de 60 grammes de maltose. De telles modifications sont apparues dès le 3ème jour et de façon plus intense avec une quantité équivalente de dextrine-maltose.

Il est difficile dans ce cas de conclure à une intolérance au maltose.

En effet, en supposant un déficit total en maltoses 1A, 1B, III et II, on s'étonne de ne pas voir survenir les modifications si rapides et intenses que l'on observe au cours de l'épreuve de charge en saccharose. A l'inverse, s'il existe uniquement un déficit en maltases 1A et 1 B, il ne devrait pas y avoir de modifications des selles, attendu qu'il persiste 1/4 de l'activité maltasique et que l'étude des autres maladies enzymatiques (intolérance au fructose, galactosémie) montre qu'il faut un déficit total ou subtotal de l'activité enzymatique pour observer des troubles cliniques patents.

S'il n'existe pas de déficit en Amylase et d'intolérance au maltose,

Existe-t-il une intolérance à l'isomaltose ?

et donc un déficit associé en isomaltase, qui permet normalement l'hydrolyse de 100 % de l'isomaltose et 50 % du maltose ?

C'est l'hypothèse retenue par Prader, qui constate l'opposition entre la tolérance normale au maltose et l'intolérance modérée mais réelle à l'amidon et plus encore au Nutromalt (ou dextrine-maltose).

Il se base en outre sur l'intolérance de ses malades au palatinose.

Rappelons tout d'abord que l'intolérance est beaucoup plus modérée en ce qui concerne l'amidon et le dextrine-maltose que vis à vis du saccharose. Ce fait curieux, si l'on considère qu'un déficit en maltose 1A empêche l'hydrolyse de 100 % de l'isomaltose, est dû au faible pourcentage de ce sucre à l'intérieur de la molécule d'amidon ramifié ou isoamylose, le pourcentage moyen étant d'environ 5 %.

En effet nous avons vu que l'isomaltose est situé uniquement aux embranchements des chaînes d'amidon et la structure plus ou moins

ramifiée de celui-ci et, par conséquent, le pourcentage plus ou moins grand 'isomaltose explique peut être la tolérance variable des divers amidons. En particulier signalons que l'amidon du tapioca semble être un des moins bien supportés.

Une surcharge en isomaltose prouverait ce fait. Mais il est encore impossible à l'heure actuelle de se procurer des quantités appréciables de ce corps à l'état pur.

C'est le mérite de Prader et Collaborateurs d'avoir pensé à utiliser le PALATINOSE.

Ce corps est un diholoside constitué comme le saccharose d'une molécule de glucopyranose α et de fructofuranose β , mais unis par une liaison 1 - 6, alors que le saccharose a ses molécules unies par une liaison 1 - 2.

Ce corps se trouve ainsi être un isomère du saccharose, de même que l'isomaltose est l'isomère du maltose et comprend 2 molécules de glucose unis par une liaison 1 - 6.

Ainsi se trouve justifié l'utilisation du palatinose, car l'on pense que l'action de l'isomaltose s'exerce sur la liaison 1 - 6, sans que la nature des 2 constituants du disaccharide joue un rôle notable.

- Prader, utilisant le palatinose de 50 gr/m² de surface corporelle chez 6 témoins note une flèche d'hyperglycémie provoquée de 0,13 à 0,45 gr/l. alors que les selles ne sont jamais modifiées.

- Kaplan, J.Weil et J.C. Gorouben utilisant 7 témoins de moins de un an n'obtiennent pas de flèche supérieure à 0,10 gr/l. mais aucune modification des selles.

Lorsque l'on réalise des épreuves de charge sur des sujets suspects d'une intolérance mixte au saccharose et isomaltose, l'on obtient une courbe glycémique plate et surtout, de façon immédiate une diarrhée riche en acide lactique, acide et contenant de grandes quantités de palatinose.

Il s'agit donc d'un test de grand intérêt, pourvu qu'il ait été pratiqué dans de bonnes conditions, en particulier sur un sujet à transit intestinal normal.

Récemment, Aurichio, Dahlquist et Collaborateurs, ont utilisé, en remplacement du palatinose, un mélange de 1 - 6 oligosaccharides en solution à 15 % et à raison de 50 gr/m² de surface corporelle.

Ce mélange d'1 - 6 oligosaccharides est en fait une association d'isomaltose formé de 2 molécules de glucose unis par une liaison 1 - 6 et d'isomaltotriose formé de 3 molécules de glucose unis de la même façon. Ces corps sont obtenus par hydrolyse incomplète du Dextran, Polyoside formé de molécules d'~~α~~ glucopyranose liés en 1 - 6.

Ce mélange d'isomaltose et isomaltotriose permet donc, semble-t-il, une exploration plus physiologique

- utilisé chez des témoins, il entraîne une flèche d'hyperglycémie de 0,38 à 0,79 %, sans modifier les selles.
- utilisé, par contre, chez des sujets porteurs d'une intolérance mixte, il entraîne une diarrhée acide et une courbe d'hyperglycémie plate.

Les études les plus récentes pratiquées sur extraits de muqueuse intestinale humaine ont confirmé la nature physiologique de ce test.

En effet par inactivation progressive par la chaleur, (la température d'activité étant différente pour chaque enzyme). Il a été démontré que l'activité d'hydrolyse était identique vis à vis de l'isomaltose pur (actuellement obtenu en faible quantité) et du mélange d'1 - 6 oligosaccharides.

Les mêmes études sur extrait de muqueuse ont montré que l'activité palatinasique était exercée chez l'homme par l'isomaltase; mais elle ne représente que 25 à 30 % de l'activité de cet enzyme, ce qui expliquerait la flèche faible d'hyperglycémie après charge de palatinose.

En l'absence d'isomaltose et de 1 - 6 oligosaccharide, il semble justifié d'étudier l'activité isomaltasique par le palatinose, en donnant une importance de premier plan à l'étude des selles, vu l'inconstance de la flèche d'hyperglycémie provoquée chez les sujets témoins.

Il serait souhaitable, que l'on puisse dorénavant confirmer le déficit mono ou polyenzymatique par biopsie aspiration de muqueuse, dont on étudierait l'activité des extraits vis à vis de substrats des disaccharides responsables.

A l'issue de cette étude des intolérances associées aux disaccharides, il est prouvé qu'il existe un déficit associé en maltase 1 a et 1 b responsable du défaut d'hydrolyse du saccharose et isomaltose.

Par contre le défaut d'hydrolyse du maltose ne semble pas retrouvé, ce qu'explique la persistance du 1/4 de l'activité maltasique totale grâce aux maltases II et III. Seule l'observation de Lamy, Fréjal et J.Rey semble faire exception puisque 4 jours après l'apport de 60 gr/j. de maltose dans l'alimentation, apparaissent un abaissement du PH et une augmentation de l'excrétion d'acide lactique. Peut être existe-t-il néanmoins une gêne à l'hydrolyse de ce sucre, l'étude de l'activité d'hydrolyse d'une muqueuse de sujet sain étant normalement de rapidité infiniment plus grande pour le maltose que pour les autres disaccharides.

Un aspect important de l'étude physiopathologique de la maladie est sa GENETIQUE.

L'étude des observations cliniques démontre à l'évidence le caractère familial de l'affection.

- Une observation de CHAPTAL et JEAN concerne 2 frères.
- Dans une étude de LELONG et Collaborateurs les parents sont cousins Germains.
- Sur cinq malades de PRADER : un frère et une soeur d'une part, deux frères d'autre part.
- Sur les cinq observations de KAPLAN, J.WEIL et J.C. GOROUBEN :
 - 2 soeurs sont atteintes, dont l'une décède à trois mois.
 - 2 autres soeurs d'une autre famille d'autre part.

En se basant sur des antécédents de diarrhée de l'enfance observés chez l'un des parents, sur les résultats anormaux d'un test de charge au palatinose chez le Père de 2 enfants malades, Prader croit pouvoir conclure à une hérédité dominante. Pour d'autres, les plus nombreux, il s'agirait d'une hérédité récessive non liée au sexe. Seule l'étude de la descendance des malades actuels permettra de trancher le débat.

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer la transmission du trouble enzymatique :

- Soit un défaut d'un ou plusieurs gènes opérateurs consistant en une anomalie de structure, ce défaut portant sur l'un ou plusieurs gènes pouvant expliquer une intolérance isolée ou mixte.
- Soit un défaut d'un gène régulateur déterminant un déficit en formation du gène opérateur, qui lui-même induit la formation de l'enzyme saccharolytique.

Ce déficit pourrait être transitoire et expliquer l'amélioration observée chez quelques malades maintenant suivis sur une large période.

A l'heure où paraît cette thèse nous apprenons que la soeur de notre malade âgée de 7 mois :

- malgré une courbe pondérale satisfaisante
- présente 23 selles molles quotidiennes depuis sa naissance.

L'examen clinique des selles révèle :

- 1 pH à 4,5
- 1 excrétion d'acide lactique à 680 mg/j
- la présence de traces de glucose, de quantités plus notables de fructose

Nous attendons les épreuves de dosage en saccharose pour nous prononcer
Si ce diagnostic se confirme :

- Ce fait prouvera encore le caractère familiale de la maladie,
 - Cette malade sera un témoin de l'intolérance mineure au saccharose, ou d'une forme à début retardé.
-

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL

Ainsi définie l'intolérance au saccharose pose en réalité peu de problèmes de diagnostic, pour peu que l'hypothèse en soit soulevée.

3 anomalies fécales orientent le diagnostic

- présence de saccharose, glucose et fructose
- PH abaissé à 4 - 5
- augmentation de l'excrétion d'acide lactique supérieure à 1 gr./jour.

Les hyperglycémies successives

- au glucose
- au saccharose
- au saccharose associé à l'invertase,

confirmeront cette hypothèse. Il restera alors à rechercher une intolérance associée à l'isomaltose par un test au palatinose.

Ainsi seront rapidement éliminées :

les syndromes coeliaques par intolérance au gluten, secondaires à la lambliaze, l'infection intestinale.

Et les mêmes examens élimineront 2 affections voisines qui comportent elles aussi une diarrhée acide riche en acide lactique.

L'intolérance au lactose

- Elle détermine aussi une diarrhée néo-natale mais s'accompagne d'une lactosurie oscillant entre 5 à 20 gr./Litre d'urine (celle-ci manque cependant dans l'observation de Holzel, Schuray et Durand).
- Il existe un retentissement rénal sous forme d'une albuminurie discrète et d'une hyperaminoacidurie.
- L'arrêt de l'absorption du lait transforme l'état de l'enfant, permet l'arrêt de la diarrhée et la reprise du poids.

- La comparaison des courbes d'hyperglycémie au lactose et à un mélange de glucose et galactose est éloquent, comparable à l'hyperglycémie au saccharose dans l'intolérance à ce sucre. Elle traduit le déficit en lactase intestinale.

La diarrhée par intolérance aux sucres à transfert intestinal actif,
est de connaissance récente.

Il s'agit encore d'une diarrhée néonatale intense qu'améliore incomplètement le régime sans lait, son acidité et sa richesse en acide lactique évoquent une intolérance aux disaccharides, mais l'étude chromatographique des selles montre leur richesse en sucres hydrolysés : glucose, galactose, contrairement à ce qui est attendu. Il n'existe que des traces de fructose.

Ceci suggère un trouble d'absorption touchant glucose et galactose, tandis que le fructose est parfaitement absorbé. Ce fait est confirmé par :

- la flèche d'hyperglycémie pète

{	au glucose
{	au galactose
{	au lactose

avec diarrhée acide : riche en ces sucres.
- tandis que l'hyperglycémie au saccharose révèle
 - . l'absence de flèche du glucose vrai suggérant une absorption défectueuse de ce sucre.
 - . L'augmentation des sucres réducteurs totaux reflet de l'hyperfructosémie.

En pratique, seul un régime comportant :

- huile d'olive
- casème puis viande de boeuf
- fructose, seul sucre bien supporté,

va permettre la normalisation du transit et une croissance pondérale satisfaisante, que l'on admette ou non que le trouble du transfert actif des aldoses est le primum novus, le cétose qu'est le fructose pouvant seul être passivement absorbé.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

- Dans quelques cas rares, une diarrhée gravissime a entraîné rapidement la mort dans un état de déshydratation aiguë.

- Dans les autres cas, les plus fréquents, une diarrhée moins cataclysmique entraîne une stagnation pondérale ou un gain de poids insuffisant.

L'évolution à longue échéance est encore incertaine du fait du manque de recul.

- Seules quelques observations parmi les plus anciennes permettent de penser que les troubles s'amendent au cours des années suivantes.

- D'autre part, l'étude des ascendants révèle avec une grande fréquence la notion chez ceux-ci d'une diarrhée fréquente ou chronique de l'enfance.

Mais les épreuves de charge en saccharose sont normales. Signalons cependant dans une observation de Prader, chez le père de 2 enfants intolérants au saccharose et à l'isomaltose, un test au palatinose anormal entraînant une diarrhée acide.

En fait, l'amélioration secondaire n'est pas encore prouvée, que celle-ci soit due

- à une atténuation du déficit enzymatique, si l'on se base sur l'étude de la digestion du saccharose chez les parents des sujets intolérants.

- à l'élimination volontaire des produits sucrés dans l'alimentation, accessoirement.

TRAITEMENT

Il peut être assuré de 2 façons :

I - Administration d'invertase

Un sachet de 0,25 gr par repas pour les 4 repas de la journée.
Pour GRENET, LESTRADET, ce traitement aurait donné satisfaction, permettant la prise d'un régime normal. Il permet en outre la prescription aisée des médications, lors d'épisodes infectieux intercurrents, qui contiennent souvent du saccharose.

II - Suppression du saccharose

Elle est facile à réaliser tant que l'alimentation est lactée chez le nourrisson. En sucrant au glucose à 5 ou 10 ; l'on peut utiliser en effet les nombreux laits du commerce dépourvus de saccharose :

- Lait Gloria, Erdeco, Materna complet
- Nido entier non sucré, lait S.M.A.
- Gallia Sec Bistre (écrémé) Rouge (entier)
- laits Pennac demi-écrémé et entier.

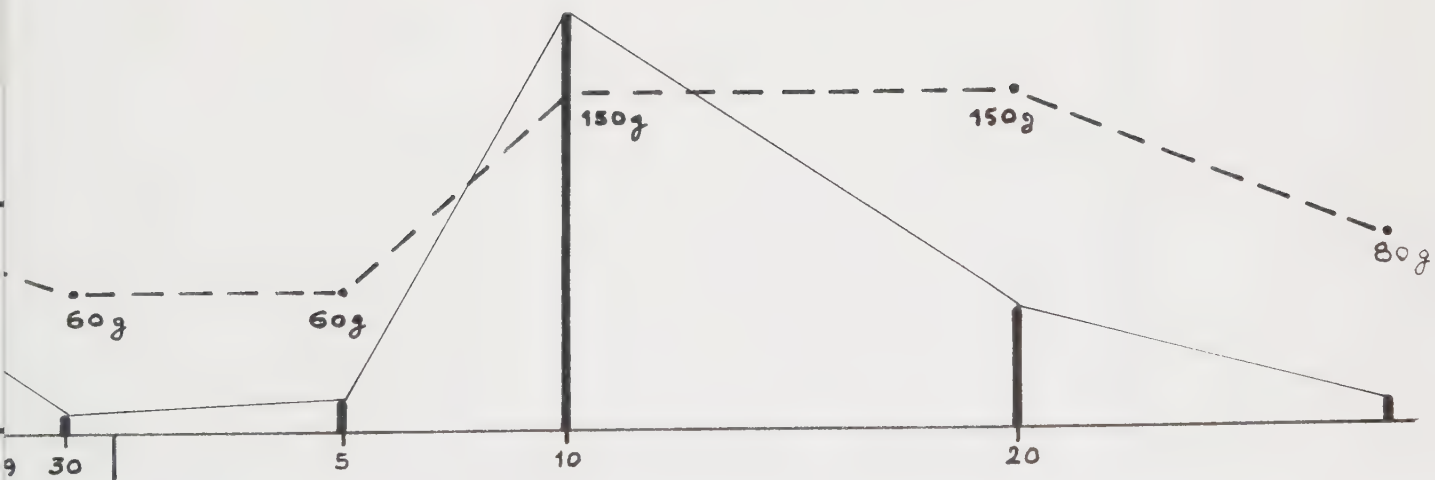
S'il n'existe pas d'intolérance associé à l'amidon et l'isomaltose, on peut utiliser :

- les laits dextrimaltosés sans saccharose
Alfalac, Protilac, Lactissa 1/2 écrémé dextri-maltosé.
- La farine Sinlac est dépourvue de sucre.

Plus tard il faudra éviter :

- les végétaux contenant du saccharose, tels :
 - . Canna à sucre, betteraves, carottes, navets.
 - . choux, épinards, oignons, bananes.
 - . Les fruits tels : oranges, poires, prunes, raisins, dattes, figues.
- Le miel
- enfin de nombreuses préparations commerciales et médicamenteuses d'utilisations courantes en pédiatrie
(Poudres aromatisées, sirops).

Il est probable cependant que l'amélioration du déficit devra permettre un élargissement progressif du régime



June

CONCLUSIONS

L'intolérance au saccharose se révèle être une cause non négligeable de diarrhée chronique de l'enfance. Liée à un déficit en invertase intestinale, elle fait partie du groupe des diarrhées par déficit en disaccharidases intestinales.

Elle fut découverte en 1960 par Weijers et Van de Kamer.

Les observations étrangères et françaises se multiplient.

Une intolérance au saccharose doit être suspectée devant une diarrhée qui :

- est d'apparition néonatale ou dans les semaines qui suivent
 - persiste
 - résiste aux médications habituelles et aux diététiques habituellement prescrites (sauf la soupe de carottes où le taux de saccharose est faible.
 - rechute dès la réintroduction du saccharose dans l'alimentation.
 - cesse de façon immédiate lors de sa suppression.

3 examens coprologiques orientent fortement le diagnostic

- PH des selles très acide à 4 - 5
- Excrétion d'acide lactique supérieure à 1 gr/jour
- présence de saccharose et à un moindre degré de glucose et fructose mis en évidence par chromatographie.

La certitude ne peut exister qu'après les épreuves de charge en sucres.

- Elles seront faites un mois au moins après l'arrêt de l'absorption du saccharose alimentaire.
- Elles seront faites dans l'ordre suivant :
 - . Hyperglycémie au glucose prouvant l'absence de syndrome de malabsorption.

- . Hyperglycémie au saccharose prouvant sa non-absorption, entraînant une diarrhée acide riche en saccharose et acide lactique.
- . Hyperglycémie au saccharose plus invertase démontrant le déficit de l'hydrolyse du saccharose.

Le diagnostic posé, il faut encore préciser si l'intolérance est pure ou si s'associe une intolérance à l'amidon ou ses dérivés maltose et isomaltose.

On fera dans ce but des épreuves de charge et hyperglycémies.

- à l'amidon
- au maltose
- au palatinose (ce dernier sucre ressemblant à l'isomaltose par sa liaison 1 - 6 qui unit glucose et fructose.
- L'intolérance au maltose ne semble pas prouvée.
- L'intolérance à l'isomaltose semble exister et expliquer les troubles du transit de moyenne intensité observés avec l'amidon.
- Cette maladie doit être différenciée :
 - de l'intolérance au lactose par déficit en lactase.
 - de la diarrhée par trouble du transfert actif des sucres, qui ne cesse que lors d'une alimentation ne contenant que le fructose, seul sucre absorbé de façon passive.
 - L'évolution semble devoir être régressive, si l'on se base sur l'étude des ascendants, on note l'existence d'une diarrhée infantile très fréquente .

En réalité le recul manque pour se prononcer définitivement.

Le traitement peut être réalisé

- soit par l'apport d'invertase per os.
- soit par la suppression du saccharose de l'alimentation.

L'intolérance au saccharose est une maladie héréditaire, comme le prouve le grand pourcentage de cas familiaux. La maladie semble être récessive et autosomique.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur JULIEN-MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AURICCHIO S., PRADER A., MURSET G. et WITT G.
Saccharoseintolerang Durchfall infolge hereditaren Mangels an intestinaler saccharase aktivitat.
Acta Helvetica Paediatrica 1961 - 16 - 483.
- 2 - AURICCHIO, DAHLQUIST, MURSET, PARKER.
Journal of Pediatrics Feb. 1963.
- 3 - BACH Ch., THIERRIG H., SCHAEFFER P.
Intolérance au saccharose chez un nourrisson.
Comm.Soc.française de Pédiatrie Paris 19 - VI - 1962.
- 4 - CLEMENT M.
Diarrhées chroniques par déficit de l'hydrolyse intestinale du saccharose (Thèse Paris 1962).
- 5 - DELAITRE, FONTY, VARLET et FOURRIER.
Diarrhée chronique chez un nourrisson par intolérance au saccharose.
Arch.franç. Pédiatrie 1961- 18 - 1202.
- 6 - DURAND P.
Lahosuria idiopatica in una pagiente con diarrhea cronica et acidosi.
Minerva Pediat. 1958 - 10 - 706.
- 7 - GRENET , LESTRADET, DUGAS M., INIGUEJ et GOURDON R.
Absence de saccharose, cause de diarrhée chronique chez un nourrisson.
Comm. Soc. franç. Pédiatrie Paris 19-VI-1962.
- 8 - NORDIO S., LA MEDICA et VIGNOLO L.
Un caso di diarrea cronica connatale de intolleranza al saccarosio edell destine.
Minerva Pediatrica 1961-13 1766.

9 - POLONOVSKI, R.LAPLANE

Diarrhée par intolérance aux sucres à transfert intestinal
actif.

Arch. franç.Pédiat. N°7, 1962 Tome XIX.

10 - PRADER, AURICCHIO & MURSET

Durchfall infolge hereditären Mangel an intestinaler sachara-
seaktivität (saccharose intoleranz).

Schweiz. Med. Wochen 1961 - 91 - 465.

11 - WEIJERS, VAN DE KAMER, MOSSEL & DICK.

Dianhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes
Lancet 1960 296.
